

Sponzorirano priopćenje Sponsored communication

Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Febuksostat

Febuxostat

Urični artritis je bolest odlaganja kristala mononatrijskog urata u zglobove od koje obolijeva 1-2% odraslih osoba u razvijenim zemljama. Hiperuricemija je najveći rizik razvoja gihta. Mokraćna kiselina nastaje razgradnjom purina sintetiziranih u organizmu ili unesenih hranom. Dugoročna strategija liječenja gihta usmjerena je na regulaciju uricemije do hiposaturacijske vrijednosti mokraćne kiseline u serumu. Prema preporukama Evropske lige protiv reumatizma (EULAR, od eng. *European League Against Rheumatism*) za liječenje gihta, ciljna vrijednost uricemije iznosi 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl). Konzistentno održavanje zadanih vrijednosti s vremenom otapa kristale, tofe i smanjuje broj ataka gihta. Alopurinol je donedavno bio praktično jedini lijek za sniženje urata u krvi, a zadnjih nekoliko godina pridružio mu se febeksostat koji je u Hrvatskoj odobren 2012. godine u obliku obloženih tableta od 80 i 120 mg koje se uzimaju jednom dnevno. Febeksostat je oralni nepurinski inhibitor ksantin oksidaze namijenjen bolesnicima s kroničnom hiperuricemijom i gihtom u kojih alopurinol nije bio djelotvoran te onih s oštećenom funkcijom bubrega. Registracija febeksostata odobrena je na temelju rezultata 3 ključna klinička ispitivanja.

FACT (eng. *Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial*) ispitivanje usporedbe učinkovitosti febeksostata i alopurinola je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III u trajanju od 52 tjedna provedeno u 760 bolesnika među kojima je po 1/3 primala febeksostat 80 mg, febeksostat 120 mg i alopurinol 300 mg jednom dnevno kroz 52 tjedna. Sve 3 podskupine su prvih 8 tjedana ispitivanja dobivale naproksen ili kolhicin za prevenciju atake gihta. Primarni cilj istraživanja bio je postići vrijednost urata ispod 6 mg/dl (357 $\mu\text{mol/l}$). Ciljna razina urata postignuta je u 53%/62% bolesnika liječenih febeksostatom 80 mg/120 mg i u 21% u kojih je primijenjen alopurinol. U sve 3 podskupine bolesnika broj nuspojava bio je podjednak, a najčešće su registrirani po-

remećaj jetrenih enzima, proljev, glavobolja i mišićnokostani simptomi. U podskupinama na febeksostatu prijavljena su 4 fatalna ishoda, neovisna o terapiji gihta.

APEX (The Allopurinol and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat) je multicentrično kliničko ispitivanje III faze, trajanja 28 tjedana s ciljem ocjene učinka i podnošljivosti febeksostata, alopurinola i placeba u bolesnika s normalnom i oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 1,5 do 2 mg/dl). Uključeno je 1072 bolesnika koji su primali febeksostat (80, 120 ili 240 mg jednom dnevno), alopurinol (100 ili 300 mg jednom dnevno ovisno o renalnoj funkciji) ili placebo. Sve podskupine su prvih 8 tjedana ispitivanja dobivale naproksen ili kolhicin za prevenciju atake gihta. Pratila se razina mokraćne kiseline u krvi (ciljna vrijednost ispod 6 mg/dl), broj ataka tijekom studije, smanjenje veličine i broja tofa. U bolesnika na febeksostatu 80/120/240 mg ciljna vrijednost postignuta je kod njih 48%/65%/69% u usporedbi s 22% onih na alopurinolu i 0% na placebo. U podskupini bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije liječenih febeksostatom značajno veći broj postigao je zadanu razinu mokraćne kiseline u krvi. Incidencija nuspojava i kardiovaskularnih incidenata bila je jednaka u svih podskupina, nije zabilježen niti jedan smrtni ishod.

CONFIRMS (The Efficacy and Safety of Oral Febuxostat in Subjects with Gout) je najveća klinička studija usporedbe učinka febeksostata (40 i 80 mg) i alopurinola (300 mg) provedena kod 2269 bolesnika kroz 28 tjedana s istim primarnim ciljem istraživanja kao i prethodne studije. Najbolji rezultat postignut je febeksostatom u dozi 80 mg s kojom je u 67% bolesnika postignut učinak dok su alopurinol i febeksostat 40 mg snizili koncentraciju mokraćne kiseline na zadanu vrijednost u 40% bolesnika. U bolesnika s blažim do osrednjim kroničnim oštećenjem bubrega (n=1483 od n=2269) febeksostat se pokazuje efikasnijim u odnosu na dozu febeksostata 40 mg i alopurinol.

Rezultati studija ukazuju na nedvojbenu djelotvornost febuksostata u bolesnika s gihtom, hiperuricemijom i oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na alopurinol.

Alopurinol je tradicionalna terapija hiperuricemije, a standardna i najčešća doza je 300 mg dnevno kojom se u 30% bolesnika postižu ciljne razine mokraćne kisel-

ne dok se febuksostatom u dozi od 80 mg, u više od 50% bolesnika dobiva isti efekt. Febuksostat ima zadovoljavajuću djelotvornost i sigurnosni profil kod standardnih doza lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega te se u velikog broja bolesnika mogu postići ciljevi zadani u preporukama EULAR-a za liječenje gihta.

Ključne riječi: febuksostat, giht